



**造血細胞移植**  
**ガイドライン**  
**急性骨髄性白血病**

**2009年8月**

**日本造血細胞移植学会**

**The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)**

# 造血細胞移植ガイドライン 急性骨髄性白血病



## 目 次

I. はじめに	3
II. 対象患者	4
III. 病型分類	5
IV. 移植の適応とそのエビデンスレベル	7
V. 予後予測因子	8
VI. 臨床成績、薬物療法での成績	10
VII. 参考文献	15



## I. はじめに

急性骨髄性白血病 (AML) は北米の統計でも本邦の造血細胞移植学会の統計においても最も数多くの同種造血幹細胞移植が行われている疾患である。大規模な臨床試験から得られたエビデンスも他の疾患と比較して充実しているが、中間リスク群における新たな予後因子の意義など、まだ明らかになっていない面も多い。このガイドラインでは急性骨髄性白血病 (AML) と急性前骨髄球性白血病 (APL) に分けて、現時点でのベスト・エビデンスとおもわれるデータに基づいて記載する。

## Ⅱ. 対象患者

造血幹細胞移植は(特に同種移植)、かつては50～55歳未満の、重篤な臓器障害や活動性の感染症のない、HLA適合ドナーを有する患者だけが対象とされていたが、ミニ移植、HLA不適合移植、臍帯血移植の開発により、対象患者の幅は広がっている。

### Ⅲ. 病型分類

急性白血病や骨髄異形成症候群の分類には細胞形態を基本としたFAB分類が長く用いられてきたが、近年になって提唱されたWHO分類は染色体異常、遺伝子変異などの病因的な因子も取り入れている。また、その他の大きな相違点としては急性白血病的診断基準がFAB分類では骨髄中の芽球が30%以上とされていたのが、WHO分類ではその閾値が20%に引き下げられている。

#### 1. FAB分類

骨髄全有核細胞(ANC)中の芽球が30%以上である場合に急性白血病と診断し、芽球の3%以上がミエロペルオキシダーゼ(MPO)染色陽性であればAMLと診断する。ただし、M0、M5、M7はミエロペルオキシダーゼが陰性となるので、エステラーゼ染色や細胞表面マーカー解析での診断が必要である。また、ANC中の50%以上が赤芽球の場合は赤芽球以外の細胞(NEC)中の30%以上が芽球であればAML(M6)と診断する。以下、表1に従ってM0～M7に分類する。

表1. AMLのFAB分類

---

<b>M0</b> : MPO陰性だが、CD13、CD33のいずれかが陽性、B・T細胞のマーカーが陰性。
<b>M1</b> : NECの90%以上が芽球。
<b>M2</b> : NECの30～89%が芽球で、10%以上は前骨髄球以降に分化。 単球系の細胞は20%未満。染色体t(8;21)転座と関連がある。
<b>M3</b> : 大型顆粒を多数有する前骨髄球が増加。染色体t(15;17)転座と密接に関連。 顆粒が目立たない場合はM3 variantとよばれる。
<b>M4</b> : NECの20%以上80%未満が単球系細胞で、末梢血の単球系細胞が5,000/μl以上、あるいは血清あるいは尿のリゾチーム値が正常上限の3倍以上。 NEC中に5%以上の異常好酸球を伴うものはM4 with eosinophiliaと分類され、染色体16番逆位と関連。
<b>M5</b> : NECの80%以上が単球系細胞。さらに単球系細胞の80%以上が単芽球の場合はM5a、80%未満の場合はM5b。
<b>M6</b> : ANCの50%以上が赤芽球で、NECの30%以上が芽球。
<b>M7</b> : 巨核芽球が30%以上(MPO陰性、細胞質に小突起を認める芽球。 電子顕微鏡で血小板ペルオキシダーゼ陽性、細胞表面glycoprotein IIb/IIIa陽性。

---

#### 2. WHO分類

骨髄全有核細胞(ANC)中の芽球が20%以上である場合に急性白血病と診断するが、ANC中の50%以上が赤芽球の場合は赤芽球以外の細胞(NEC)中の20%以上が芽球であれば急性赤白血病と診断する。また、染色体t(8;21)転座など特定の染色体異常を伴う場合は芽球がANCの20%未満でもAMLと診断する。2008年の改訂では3つの特異的な染色体異常が追加された。また、NPM1、C/EBPAの遺伝子異常を有するAMLが暫定的に追加されている。



表2. AMLのWHO分類(2001)

## 1. 特定の染色体異常を伴うAML\*

- t(8;21) (またはAML1-ETO融合RNA) を伴うAML
- APL (t(15;17) またはPML-RAR  $\alpha$  融合mRNAを伴う)
- 異常好酸球増多を伴うAML (inv(16)、t(16;16) またはCBF  $\beta$  -MYH11融合mRNAを伴う)
- 11q23異常を伴うAML

## 2. 多系統の形態異常を伴うAML

- 骨髄異形成症候群から移行したAML
- 多系統の形態異常を伴う初発AML

## 3. 治療関連AML(または骨髄異形成症候群)

- アルキル化剤関連AML
- トポイソメラーゼII関連AML
- その他の治療関連AML

## 4. 以上に該当しないAML

- 最未分化型AML (FABのM0相当)
- 未分化型AML (FABのM1相当)
- 分化型AML (FABのM2相当)
- 急性骨髄単球性白血病 (FABのM4相当)
- 急性単球性白血病 (FABのM5相当)
- 急性赤白血病 (FABのM6相当)
- 急性巨核球性白血病 (FABのM7相当)
- 急性好塩基球性白血病
- 骨髄線維化を伴う急性汎骨髄症
- 腫瘤形成性AML (骨髄肉腫)

\*2008年版では以下の染色体異常が追加された。

- t(6;9) (p23;q34) またはDEK-NUP214融合mRNAを伴うAML
- inv(3) (q21;q26.2) またはt(3;3) (q21;q26.2) またはRPN1-EVI1融合mRNAを伴うAML
- t(1;22) (p13;q13) またはRBM15-MKL1融合mRNAを伴うAML

## IV. 移植の適応とそのエビデンスレベル

(55歳を超える患者についてはエビデンスが不十分のため55歳以下の患者に限定)

### 1. AMLの移植適応

	予後分類	同種移植			自家移植
		HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血	
第一寛解期	低リスク	GNR	GNR	GNR	Dev
	標準リスク	S	CO	GNR	Dev
	高リスク	S	S	CO	Dev
第二以降の寛解期		S	S	S	GNR
再発進行期/寛解導入不応期		CO*	CO*	CO*	GNR

\* 移植を行っても治療成績は不良であるため、慎重な検討を要するという意味でCOとしたが、若年患者などでは積極的に行われることが多い。

### 2. APLの移植適応

	予後分類	同種移植			自家移植
		HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血	
第一寛解期	MRD (-)	GNR	GNR	GNR	GNR
第二寛解期	MRD (-)	GNR	GNR	GNR	S
再発進行期/寛解導入不応期		CO	CO	CO	GNR

- ・ 定量RT-PCRで2ポイント連続して $10^2$ コピー/ $\mu$ L以上の場合にMRD陽性と判断する。
- ・ MRD陽性の場合には亜硫酸やゲムツズマブオゾガマイシンなどでMRDの陰性化をめざし、陰性化が確認されたら、第一寛解期では経過観察、第二寛解期では自家移植を検討する。陰性化が得られない場合は同種移植を検討する。

S : standard of care 移植が標準治療である(合併症、QOLなどの不利益についても検討した上で総合的に決定すべきである)

CO : clinical option 移植を考慮してもよい場合

Dev : developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき

GNR : generally not recommended 一般的には勧められない

## V. 予後予測因子

### 1. AMLの予後予測因子

急性骨髄性白血病(AML)の治療として数多くの大規模な臨床試験が行われており、それぞれの試験結果の解析から、様々な予後因子が報告されている。染色体核型、年齢、初発時白血球数、FAB分類、3系統の形態異常、二次性白血病などがあげられるが、これらの中でもっとも強力な予後因子であると考えられているのが染色体核型である。Southwest Oncology Group (SWOG)とMedical Research Council (MRC) などから染色体核型による予後分類が提唱されているが<sup>1,2</sup>、ここではNCCNのガイドラインの分類を表に示す。それぞれの分類の間に若干の差異はあるものの、t(8;21)、inv(16)/t(16;16)などのcore binding factor (CBF)関連染色体異常が予後良好群、del(5q)-/5、-7/del(7q)、3q異常、t(6;9)、t(9;22)、複雑型染色体異常が予後不良群である点などは共通している。Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)では1980年代からAMLに対する大規模な臨床試験を実施しており、その結果に基づいて日本人固有の予後予測モデルを提唱している。栗山らはJALSG AML87、AML89、AML92に登録され、形態について中央レビューが行われた症例の合計1049例(M3を除く)を用いて多変量解析によって独立した予後因子を同定し、予後との関連の強さに応じて以下のようなスコアリングシステムを考案した<sup>3</sup>。芽球のペルオキシダーゼ反応陽性率50%以上、年齢50歳以下、初発時白血球数20,000/ $\mu$ l以下の3項目を各2点、FAB-M0、6、7以外、PS 0~2、寛解導入必要回数1回、染色体t(8;21)あるいはinv(16)の4項目を各1点とし、合計8~10が予後良好群、5~7が中間群、0~4が予後不良群としている。

染色体核型に基づく分類では、正常染色体核型の患者を中心に数多くの患者が中間群に分類されるが、実際にはこの中間群は均一な集団ではないため、中間群をさらに詳細に予後分類するための試みが行われている。例えば、FLT3遺伝子の傍膜貫通領域の一部が重複している変異(FLT3-ITD)やチロシンキナーゼ領域の変異(FLT3-KDM)が予後不良因子であることが知られている。一方、C/EBPA遺伝子の変異は予後良好因子であるとされており、また、NPM1遺伝子変異はFLT3遺伝子異常を伴わなければ予後良好と考えられている。t(8;21)、inv(16)/t(16;16)を有する予後良好群についてもc-kitの変異やFLT3のチロシンキナーゼ領域の変異があると予後不良となる。

表. 予後分類(NCCNガイドラインより)

	染色体核型	遺伝子異常
予後良好群	inv(16), t(8;21), t(15;17) (付加的染色体異常の有無を問わない)	正常核型におけるNPM1のみの異常
中間群	正常核型, +8, t(9;11), その他の予後良好にも不良にも属さない染色体異常	t(8;21), inv(16)患者における c-kit異常
予後不良群	複雑核型(3以上の異常), -5, -7, 5q-, 7q-, 11q23異常(t(9;11)を除く), inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22)	正常核型におけるFLT3-ITDのみの 異常

## 2. APLの予後予測因子

APLの初発時の所見による再発予測因子としては白血球数と血小板数によって予後良好群(白血球 $\leq 10000/\mu\text{L}$ 、血小板 $>40000/\mu\text{L}$ )、予後中間群(白血球 $\leq 10000/\mu\text{L}$ 、血小板 $\leq 40000/\mu\text{L}$ )、予後不良群(白血球 $>10000/\mu\text{L}$ )に分類されており、予後予測群別に治療法を変える試みも行われている。治療開始後は、地固め療法後のRT-PCRによる微少残存病変(MRD)が再発の予測に重要であることが示されている。MRD陽性が2度連続して検出された場合は無治療で放置すると血液学的な再発を生じるので、分子生物学的再発として亜ヒ酸などによる治療を行う。

## VI. 臨床成績、薬物療法での成績

### 1. AMLの薬物療法

AMLの薬物治療の中心を担う薬剤はシタラビンとアントラサイクリン系薬剤である。これらを用いた寛解導入療法、寛解後療法で、55～80%程度の寛解率と、30%弱の治癒率が得られてきた<sup>4</sup>。しかし、治療失敗の最大の原因は再発であり、再発率を低下させるために様々な取り組みがなされている。Cancer and Leukemia Study Group B (CALGB)は寛解後療法として3段階のシタラビン量(単独投与)を比較した臨床試験を行い、60歳以下の症例については、4年DFSは大量群で有意に優れているということを示した(大量群 44%、400mg群 29%、100mg群 24%)<sup>5</sup>。特にCBFに関連した予後良好の染色体異常を有する場合には大量シタラビンの有用性が高い。一方、60歳以上の患者では中枢神経毒性などの有害事象が多発し、生存率の改善は得られていない。大量シタラビンをどの程度の量で何コース行うのが妥当かということに関しては明らかではないが、t(8;21)のAMLに対する4つのCALGBの臨床試験の成績を比較した研究では、単回投与よりも複数回投与の方が無病生存率が優れていることが示された<sup>6</sup>。ただし、これらの試験ではシタラビンが単独投与されているが、日本国内の比較試験では標準量のシタラビンにアントラサイクリン系薬剤を併用した地固め療法と大量シタラビン単独による地固め療法の治療成績は同等であった。地固め療法後に維持療法や強化療法を行う必要があるかについては、大量シタラビンの導入後は維持療法を行わない治療法が主流である。国内のJALSG AML97の結果でも、地固め療法3コース+維持療法6コースを行った群と強化した地固め療法を4コース行った群の成績は同等であり、ある程度の強度の地固め療法を行えば、その後に維持療法を行う意義は乏しいということが示唆された<sup>7</sup>。

### 2. 第一寛解期AMLにおける薬物療法と造血幹細胞移植の比較

第一寛解期のAMLに対する化学療法と同種あるいは自家移植との前方視的比較試験がいくつか報告されている。寛解が得られた症例をHLA適合同胞ドナーがいる場合には同種移植群に割り付け、ドナーがない場合には自家骨髄移植群と化学療法群に無作為に割り付けるという方法が一般的である。この場合、実際に割り付けられた治療が行われていない(例えばHLA適合同胞ドナーがいるのに移植が行われていない)症例が多いことが試験の結果を解釈する上での問題点である。通常は実際の移植の実施の有無にかかわらず、割り付けられた群(ドナー有り群 vs ドナー無し群)に従って解析される(intent-to-treat analysis)。また、ドナー無し群ではAMLが再発した場合には化学療法のみで経過を観察するか、あるいは移植を行うとしてもHLA適合同胞がないため、治療成績の劣る非血縁ドナーからの移植あるいはHLA不適合ドナーからの移植が行われていることになる。よって、これらの臨床試験の結果は、「HLA適合同胞がいる場合に、第一寛解期に移植をするべきか、それとも再発するまで移植を待つべきか」という問いに正確に答えることはできないが、HLA適合同胞を有する第一寛解期症例を移植実施群と非実施群に無作為に割り付ける比較試験の実施は現実的ではない。

EORTCとGruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA)の比較試験では再発はドナー有り群で24%、自家移植群で40%、化学療法群で57%、逆に寛解中の死亡率はドナー有り群で17%、自家移植群で9%、化学療法群で7%であった<sup>8</sup>。最終的に5年無病生存率(DFS)は同種移植群で55%、自家移植群で48%、化学療法群で30%と移植群と化学療法群の間に有意差が認められた(図)。しかし、全生存率(OS)は順に59%、56%、46%と有意差は認められなかった。これは化学療法群で再発した症例の一部が再寛解導入療法とその後の自家骨髄(多くは第一寛解期に採取された)移植によって救われているためと考えられる。

米国のSWOG、CALGB、ECOGのIntergroup studyの報告では、DFSにも各群間の差はなく、OSではむしろドナー無し群がややすぐれていた<sup>12</sup>。他の大規模な試験の結果を含めて総合的に考えると(表)、AML全体で見た場合には第一寛解期での同種移植や自家移植を積極的に進める根



拠は乏しいと思われる。しかし、これらの試験では、様々な予後因子を持つ患者に一律のプロトコルで治療をしている点を考慮しなくてはならない。予後良好群に対して同種移植は過剰治療になっている可能性が高い。一方、より予後不良と考えられる群だけを対象にした場合には第一寛解期の移植の有用性が証明されるかもしれない。そこで、近年の比較試験では染色体核型などによる予後予測群別の解析が行われている。

表. 第一寛解期のAMLに対する同種移植、自家移植、化学療法の比較試験の結果 (\* P<0.05)

HLA 適合同胞の有無による比較				
	DFS		OS	
	Donor	No donor	Donor	No donor
EORTC/GIMEMA AML8 <sup>8</sup>	46%	33% *	48%	40%
BGMT87 <sup>9</sup>	67%	42% *	65%	51%
GOELAM <sup>10</sup>	44%	38%	53%	53%
MRC AML10 <sup>11</sup>	50%	42% *	55%	50%
Intergroup <sup>12</sup>	43%	35%	46%	52%
EORTC/GIMEMA AML10 <sup>13</sup>	51%	41% *	58%	49%
自家移植と化学療法の比較				
	DFS		OS	
	Auto	Chemo	Auto	Chemo
EORTC/GIMEMA AML8 <sup>8</sup>	48%	30% *	56%	46%
BGMT87 <sup>14</sup>	41%	27%	41%	46%
GOELAM <sup>10</sup>	44%	40%	50%	55%
MRC AML10 <sup>11</sup>	53%	40% *	57%	45%

EORTC/GIMEMA AML10では、予後不良群においてのみ、ドナー有り群のOSがドナー無し群よりも有意に優れていた<sup>13</sup>。SWOG/ECOGからIntergroup studyに登録された症例の解析でも同様の結果が示されている<sup>1</sup>。一方、MRC AML10では、ドナー有り群のOSがドナー無し群を有意に上回ったのは中間予後群の35歳未満の患者においてのみと、互いに矛盾する結果が示された<sup>11</sup>。そこで、柳田らは同様の比較試験を統合したメタナリシスを行い、予後不良群と中間群では同種移植によってOSの改善が期待できることを示している<sup>15</sup>。2007年に発表されたHOVON/SAKKの試験結果を示す論文の中でもメタアナリシスが行われ、予後良好群以外ではドナー有り群がドナー無し群によりもDFS、OSが優れていることが報告されている。ただし、この解析ではドナー有り群の優位性は35歳以下の患者に限定されていた。

日本国内のJALSG AML97の結果でも、予後不良群と中間群ではHLA適合ドナー有り群がDFSのみならずOSも(ほぼ有意に)優れていることが示された<sup>16</sup>。これらの結果と、日本国内の優れた移植成績をあわせて考えると、少なくとも日本においては、中間群あるいは予後不良群のAMLに対してHLA適合同胞がいる場合には第一寛解期から積極的に同種移植を勧めてよいと考えられるが、絶対的な適応とはいえないため、患者の希望、年齢、全身状態などを含めて検討した上で同種移植実施の是非を決定する。一方、非血縁者間移植についてはHLA適合同胞からの移植よりも若干成績が劣るため、適応に関してはより慎重に検討する必要がある<sup>17</sup>。また、予後中間群については今後はFLT3、NPMなどの遺伝子変異結果によってさらに層別化す

ることが必要になると思われる<sup>18</sup>。また、HLA適合非血縁者間移植場合は、治療成績がHLA適合同胞間移植よりも若干劣るため、予後中間群の第一寛解期移植の適応はより慎重に検討すべきである。

### 3. 第一寛解期AMLに対する自家造血幹細胞移植

第一寛解期での自家造血幹細胞移植の実施は、過去の無作為割付比較試験のメタアナリシスの結果では、通常の化学療法と比較して、無病生存率は改善するものの、生存率の改善は得られていない<sup>19</sup>。これは化学療法後の再発と比較して、自家移植後の再発患者に対する救済療法が困難であることに起因すると思われる。しかし、本邦を含めた複数の施設から第一寛解期AMLに対する自家造血幹細胞移植の優れた成績が報告されており、主に臨床試験として行われている<sup>20, 21</sup>。また、同種移植が推奨されるものの、適切なドナーが見つからない場合の代替療法として行われることもある。

### 4. 第一寛解期AMLにおける薬物療法と造血幹細胞移植の比較(高齢者)

これまでに示した移植成績は、通常の移植方法が適用される若年者を対象とした臨床試験の結果であり、50歳あるいは55歳以上の患者にはあてはめることが出来ない。しかし、ミニ移植の開発によって55歳以上の患者に対しても同種造血幹細胞移植を行うことが可能となった。すると、化学療法とミニ移植、あるいは自家移植とミニ移植の優劣が問題となる。フランスのグループは95人の連続したAML患者について後方視的に解析した<sup>22</sup>。第一寛解が得られなかった患者や予後良好の染色体異常を有する患者は含まれていない。また、いずれも予後不良因子(予後不良の染色体異常、初発時WBC高値など)を伴うAMLで、かつ通常の移植を行うことができない患者(50歳以上あるいは臓器障害)である。通常の寛解導入療法を行い、第一寛解が得られた場合には大量シタラビンによる地固め療法を行い、HLA適合同胞ドナーがいる場合にはFLU-BU-ATGの前処置でミニ移植を行った。HLA適合同胞がいない群60名中37名はBU-MELを主とした前処置で自家移植を行った。HLA適合同胞がいる群35名中、10名は患者あるいはドナーの拒否、早期再発などでミニ移植を行わなかったため、実際にミニ移植が行われたのは25名であった。このうち13名はミニ移植の前に大量シタラビン療法と自家移植を受けていた。移植関連死亡率は12%と低値であり、最終的にドナー有り群とドナー無し群の比較においても、実際にミニ移植を受けた群と受けなかった群の比較においても、無白血病生存率(LFS)、OSのいずれもドナーあり群、あるいはミニ移植実施群が有意に優れていた。予後不良の染色体異常を有する群においても、ドナーなし群の12名の生存期間の中央値がわずか10ヶ月であったのに対し、ドナーあり群の6名の生存曲線はいまだに中央値に至らず、予後不良群においてもミニ移植の有用性が示唆された。

### 5. 第二寛解期以降のAMLにおける薬物療法と造血幹細胞移植の比較

非寛解期あるいは第二以降の寛解期、すなわち一度でも再発を経験した症例は、長期の寛解期の後に再発した症例を除くと、通常の化学療法や自家移植で治癒する確率はきわめて低く、同種移植の適応と考えてよい<sup>23</sup>。しかし、第二寛解に対する自家移植でも25~40%の長期無病生存率が報告されている<sup>24</sup>。この背景には自家移植でも良好な成績が期待できる患者が選択されている可能性があるが、自家移植後の予後良好因子として知られている初回寛解長期(>1年)維持症例などでは自家移植を検討する価値があると思われる。ドイツ、ベルギー、スイスのグループの3つの臨床試験に登録されたAML患者の初回再発後の臨床経過の後方視的解析では、第一寛解維持期間、染色体異常、年齢、移植の既往の4因子で予後を予測できることが示された<sup>23</sup>。自家移植によって10%以上の5年OSが得られていたのは予後良好群のみであり、中間予後群、予後不良群では同種移植の成績が優れていた。

表. 予後予測群別、治療法別の第二寛解期AMLの生存率

Prognostic Group	Treatment	No. of Patients	Percentage Overall Survival			
			1-Year	SE	5-Year	SE
Favorable-risk group A	Chemotherapy	14	64	13	33	13
	Autologous SCT	14	100	—	55	18
	Allogeneic SCT	17	88	8	88	8
Intermediate-risk group B	Chemotherapy	28	71	9	31	9
	Autologous SCT	22	73	9	0	0
	Allogeneic SCT	41	75	7	48	9
Poor-risk group C	Chemotherapy	34	49	9	6	4
	Autologous SCT	28	54	9	9	6
	Allogeneic SCT	51	55	7	26	7

非寛解期AMLにおいては同種移植が唯一の長期無病生存が期待できる治療法である。初回寛解導入不能症例でも15～40%の長期無病生存が報告されている<sup>25</sup>。City of Hopeがんセンターからの68症例の長期観察の解析では、3年DFS、OS、再発率は、それぞれ31%、30%、51%であった<sup>26</sup>。生存に対する予後不良因子としては、非血縁ドナーからの移植と予後不良の染色体異常が同定された。ある程度の長期無病生存が期待できる群は限られており、移植に伴う精神的・肉体的苦痛やドナーの負担も考慮して適応を考える必要がある。

## 6. APLの薬物療法

APLの初期治療は全トランスレチノイン酸(ATRA)による分化誘導療法が中心となるが、腫瘍量の多い症例では発熱、呼吸不全などの症状を呈するレチノイン酸症候群を合併することがあるため、初発時の腫瘍細胞数やATRA投与中の白血球の増加に応じて積極的に化学療法を併用することが必要である。また、ATRA単独で完全寛解を長期維持することはできないので、化学療法による寛解後療法が必要である。さらにATRA単独、あるいはATRAと化学療法を併用した維持療法を行うことによって再発率を低下させることができるという報告が散見されるが、維持療法の意義は明らかにはなっていない。地固め療法後のRT-PCRによる微少残存病変(MRD)が再発の予測に重要であることが示されている。MRD陽性が検出された場合は2週間後に再検を行う。再度陽性なら無治療で放置すると血液学的な再発を生じるので、分子生物学的再発として亜砒酸などによる治療を行う。

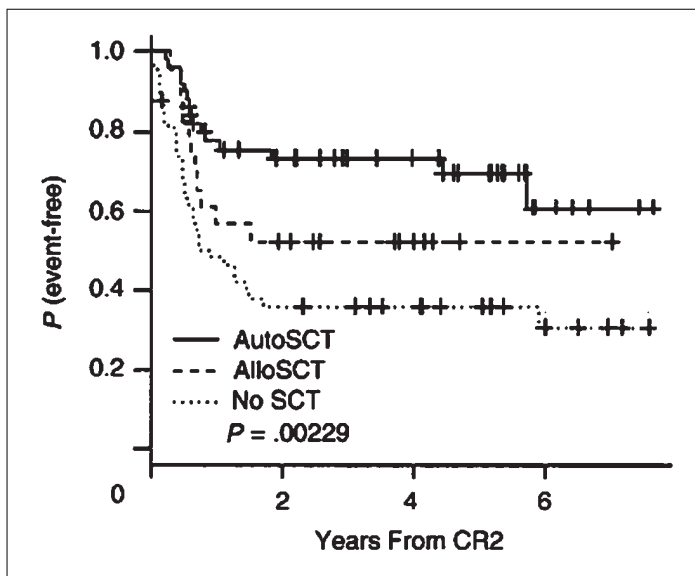
## 7. APLにおける薬物療法と造血幹細胞移植の比較

ATRAと化学療法を併用した治療で寛解に到達した症例については60%以上の長期無病生存が得られるため、第一寛解期の造血幹細胞移植は行われ<sup>27</sup>。しかし、15～20%に再発が認められ、特に早期の再発の場合はATRAの効果は期待できない<sup>28</sup>。一方、亜砒酸は初回あるいは2回目の再発APLに対して85%の寛解導入率が報告されており、再発APLに対する第一選択薬となっている<sup>29</sup>。第二寛解期APLは造血幹細胞移植の適応となる。自家移植と同種移植の選択が問題となるが、イタリアのグループは15人の第二寛解期APLに対して、前処置開始直前に採取した自家骨髄を用いて、自家骨髄移植を行った。RT-PCR陽性の骨髄を移植した7人は自家移植後中央値5ヶ月で全員が再発したのに対し、RT-PCR陰性の骨髄を移植した8人は、1人が再発、1人が二次性白血病で死亡したが6人は観察期間の中央値28ヶ月の時点で分子生物学的寛解を維持していた<sup>30</sup>。また、European Acute Promyelocytic Leukemia Groupは2つの臨床試験に登録された初回再発のAPL症例のうち、第二寛解が得られた122例について解析した<sup>31</sup>。同種移植が23例に、自家移植



が50例に行われていた。7年EFSは52.2%対60.6%、7年OSが51.8%対59.8%と、いずれも自家移植群が優れていた。自家移植群のうち移植前にRT-PCRによるMRDの評価が行われていた30例のうち28例が陰性であった。このうち再発はわずか3例、EFSは76.5%であったが、MRDの評価が行われていなかった20例では再発が6例、EFSは49.2%であった。前処置の影響についてはCY-TBI後に25%、BU-CY後に17%の再発率で、有意差は認められなかった。一方、同種移植群については、MRDの評価が行われていた9例中6例で陽性であり、より予後の悪い症例において同種移植が選択されたというバイアスが考えられる。MRD陽性の6例中、再発は1例のみであり、同種移植の再発抑制効果が自家移植よりも強いということは確実である。また、再発時の再寛解導入療法として強力な化学療法を行った症例で同種移植時の移植関連死亡が多発したことが示されており、再寛解導入が亜砒酸で行われるようになれば同種移植の成績は向上する可能性がある。しかし、現時点では、RT-PCRでMRD陰性の第二寛解が得られたら、自家移植を選択するのが妥当である。すなわち、初回再発のAPLの理想的な治療の流れは、亜砒酸を数コース行って分子生物学的寛解を得て、大量シタラピンで自家末梢血幹細胞を採取し、自家PBSCTを行うということになる。

図. 第二寛解期急性前骨髄球性白血病に対する化学療法、自家移植、同種移植後の無イベント生存曲線



## VII. 参考文献

1. Slovak M. L., Kopecky K. J., Cassileth P. A., et al.: Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 96:4075-4083, 2000.
2. Grimwade D., Walker H., Oliver F., et al.: The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 92:2322-2333, 1998.
3. Kuriyama K., Yoshida S., Imanishi D., Honda S., Mine M., Asanaga M.: [Scoring systems for predicting prognoses of the patients with AML treated according to the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) protocols]. *Rinsho Ketsueki* 39:98-102, 1998.
4. Champlin R., Gale R. P.: Acute myelogenous leukemia: recent advances in therapy. *Blood* 69:1551-1562, 1987.
5. Mayer R. J., Davis R. B., Schiffer C. A., et al.: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 331:896-903, 1994.
6. Byrd J. C., Dodge R. K., Carroll A., et al.: Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* 17:3767-3775, 1999.
7. Miyawaki S., Sakamaki H., Ohtake S., et al.: Postremission Therapy in Adult Acute Myeloid Leukemia (AML): A Randomized Comparison of Intensified Consolidation Therapy without Maintenance Therapy Against Conventional Consolidation with Maintenance Therapy -JALSG AML-97 Trial-. *Blood* 104:Abstract 868, 2004.
8. Zittoun R. A., Mandelli F., Willemze R., et al.: Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med* 332:217-223, 1995.
9. Reiffers J., Stoppa A. M., Attal M., et al.: Allogeneic vs autologous stem cell transplantation vs chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission: the BGMT 87 study. *Leukemia* 10:1874-1882, 1996.
10. Harousseau J. L., Cahn J. Y., Pignon B., et al.: Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM). *Blood* 90:2978-2986, 1997.
11. Burnett A. K., Wheatley K., Goldstone A. H., et al.: The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* 118:385-400, 2002.
12. Cassileth P. A., Harrington D. P., Appelbaum F. R., et al.: Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 339:1649-1656, 1998.
13. Suci S., Mandelli F., de Witte T., et al.: Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 102:1232-1240, 2003.
14. Archimbaud E., Thomas X., Michallet M., et al.: Prospective genetically randomized comparison between intensive postinduction chemotherapy and bone marrow transplantation in adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 12:262-267, 1994.

15. Yanada M., Matsuo K., Emi N., Naoe T.: Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer* 103:1652-1658, 2005.
16. Sakamaki H., Miyawaki S., Ohtake S., et al.: Postremission Treatment with Chemotherapy or Allogeneic Stem Cell Transplantation (Allo-SCT) in Adults with Acute Myeloid Leukemia (AML) -JALSG AML-97 Trial-. . *Blood* 104:Abstract 2298, 2004.
17. Kanda Y., Chiba S., Hirai H., et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000) . *Blood* 102:1541-1547, 2003.
18. Schlenk R. F., Dohner K., Krauter J., et al.: Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 358:1909-1918, 2008.
19. Breems D. A., Lowenberg B.: Autologous stem cell transplantation in the treatment of adults with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 130:825-833, 2005.
20. Yoshimoto G., Nagafuji K., Miyamoto T., et al.: FLT3 mutations in normal karyotype acute myeloid leukemia in first complete remission treated with autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 36:977-983, 2005.
21. Nakasone H., Izutsu K., Wakita S., Yamaguchi H., Muramatsu-Kida M., Usuki K.: Autologous stem cell transplantation with PCR-negative graft would be associated with a favorable outcome in core-binding factor acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 14:1262-1269, 2008.
22. Mohty M., de Lavallade H., Ladaique P., et al.: The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a donor vs no donor comparison. *Leukemia* 19:916-920, 2005.
23. Breems D. A., Van Putten W. L., Huijgens P. C., et al.: Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 23:1969-1978, 2005.
24. Linker C. A.: Autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 31:731-738, 2003.
25. Cornelissen J. J., Lowenberg B.: Role of allogeneic stem cell transplantation in current treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* :151-155, 2005.
26. Fung H. C., Stein A., Slovak M., et al.: A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 9:766-771, 2003.
27. Nabhan C., Mehta J., Tallman M. S.: The role of bone marrow transplantation in acute promyelocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 28:219-226, 2001.
28. Douer D., Tallman M. S.: Arsenic trioxide: new clinical experience with an old medication in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 23:2396-2410, 2005.
29. Sokal J. E., Cox E. B., Baccarani M., et al.: Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 63:789-799, 1984.
30. Meloni G., Diverio D., Vignetti M., et al.: Autologous bone marrow transplantation for acute promyelocytic leukemia in second remission: prognostic relevance of pretransplant minimal residual disease assessment by reverse-transcription polymerase chain reaction of the PML/RAR alpha fusion gene. *Blood* 90:1321-1325, 1997.
31. de Botton S., Fawaz A., Chevret S., et al.: Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. *J Clin Oncol* 23:120-126, 2005.

## 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

---

- \* 豊嶋 崇徳 (九州大学病院 遺伝子・細胞療法部)
- 池亀 和博 (兵庫医科大学 血液内科)
- 井上 雅美 (大阪府立母子保健総合医療センター 血液腫瘍科)
- 恵美 宣彦 (藤田保健衛生大学 血液化学療法科)
- 神田 善伸 (自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科)
- 小島 勢二 (名古屋大学 小児科)
- 永利 義久 (国立病院機構九州がんセンター 小児科)
- 星 順隆 (東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部)
- 室井 一男 (自治医科大学附属病院 輸血・細胞移植部、無菌治療部)
- 森 慎一郎 (国立がんセンター中央病院 幹細胞移植療法科)
- 森島 泰雄 (愛知県がんセンター)
- 矢部 普正 (東海大学医学部 基盤診療学系再生医療科学)

\* 委員長

## AMLガイドライン部会

---

- \* 神田 善伸 (自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科)

\* 部会長



---

日本造血細胞移植学会  
造血細胞移植ガイドライン 急性骨髄性白血病

発行日 平成 21 年 8 月 31 日  
発行者 日本造血細胞移植学会  
印刷 名古屋大学消費生活協同組合

---

日本造血細胞移植学会